

УДК 616.9

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.2 EDN: AGNQDA

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ****© Горелов А.В.<sup>1</sup>, Плоскирева А.А.<sup>1</sup>, Музыка А.Д.<sup>1</sup>, Понежева Ж.Б.<sup>1</sup>, Углева С.В.<sup>1</sup>, Погорелова О.О.<sup>1</sup>, Омарова Х.Г.<sup>1</sup>, Николаева С.В.<sup>1</sup>, Усенко Д.В.<sup>1</sup>, Марьин Г.Г.<sup>2</sup>, Медведева Е.А.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3А<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6<sup>3</sup>Российский университет медицины, 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20, стр.1*Резюме*

**Цель.** Оценка иммунологической эффективности вакцинопрофилактики коронавирусной инфекции COVID-19 пептидной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

**Методика.** Проведено проспективное исследование в период с 12 декабря 2020 г. по 15 мая 2021 г. в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. В исследовании приняли участие 1736 человек. Вакцинация проведена двукратно (интервал между введением от 14 до 21 дня) пептидной вакциной против COVID-19, разработанной ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора», «ЭпиВакКорона» (регистрационный номер ЛП-006504). Расширенное катамнестическое наблюдение было проведено для 807 вакцинируемых. Всем прививаемым перед вакцинацией проводилось обследование методом ПЦР на наличие вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале. Исследование антител проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgG антител к нуклеокапсидному белку; иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) с определением Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgG нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену (RBD) белка S1 и Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgM.

**Результаты.** Иммунологическая эффективность вакцинации выше у лиц женского пола : в среднем КП  $7,4 \pm 0,2$  ЕД, в то время как у мужчин –  $6,3 \pm 0,2$  ЕД. значение среднего КП имеет обратно пропорциональную зависимость от возраста. Высокий титр (1:200) был характерен для достоверно более молодого возраста ( $45,81 \pm 1,05$  лет), 1:100 –  $48,45 \pm 0,6$  лет, 1:50 –  $52,66 \pm 0,92$  лет, менее 1:50 –  $54,51 \pm 0,74$ . Сравнение среднего уровня КП по разным схемам вакцинации показала более высокий уровень КП при вакцинации по схеме через 14 дней  $7,7 \pm 0,2$  ЕД, в то время как при схеме вакцинации через 21 день данный показатель составил  $6,6 \pm 0,2$  ЕД. Переносимость вакцинации у всех вакцинируемых была хорошей.

**Заключение.** Проведенный анализ показал, что пептидная вакцина против COVID-19, разработанная ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора», показала хорошую переносимость и иммуногенность. Установлено, что иммунологическая эффективность которая выше у лиц женского пола и характеризуется обратно пропорциональной зависимостью от возраста.

*Ключевые слова:* коронавирус, вакцинация, иммунологическая эффективность, ЭпиВакКорона

**IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF VACCINE PREVENTION OF CORONAVIRUS INFECTION****Gorelov A.V.<sup>1</sup>, Ploskireva A.A.<sup>1</sup>, Muzyka A.D.<sup>1</sup>, Ponezheva Zh.B.<sup>1</sup>, Ugleva S.V.<sup>1</sup>, Pogorelova O.O.<sup>1</sup>, Omarova H.G.<sup>1</sup>, Nikolaeva S.V.<sup>1</sup>, Usenko D.V.<sup>1</sup>, Maryin G.G.<sup>2</sup>, Medvedeva E.A.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 3A, Novogireevskaja St., 127473, Moscow, Russia<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia Patrice Lumumba, 6, Miklouho-Maklaja St., 117198, Moscow, Russia<sup>3</sup>Russian University of Medicine, 20, building 1, Delegatskaja St., 127473, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To evaluate the immunological effectiveness of vaccine prevention of coronavirus infection COVID-19 with the EpiVacCorona peptide vaccine.

**Methods.** A prospective study was conducted from December 12, 2020 to May 15, 2021 at the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. The study involved 1,736 people. Vaccination was carried out twice (the interval between administration is from 14 to 21 days) with a peptide vaccine against COVID-19, developed by the State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector” of Rospotrebnadzor, “EpiVacCorona” (registration number LP-006504). Extended follow-up observation was carried out for 807 vaccinated people. Before vaccination, all vaccinated people were examined by PCR for the presence of the SARS-CoV-2 virus in biological material. The antibody study was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with the determination of anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgG antibodies to the nucleocapsid protein; chemiluminescent immunoassay (CHLA) with the determination of Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgG neutralizing antibodies to the receptor binding domain (RBD) of the S1 protein and Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgM.

**Results.** The immunological effectiveness of vaccination is higher in females: on average, CP is  $7.4 \pm 0.2$  units, while in men it is  $6.3 \pm 0.2$  units. The value of the average CP is inversely proportional to age. A high titer (1:200) was characteristic of a significantly younger age ( $45.81 \pm 1.05$  years), 1:100 –  $48.45 \pm 0.6$  years, 1:50 –  $52.66 \pm 0.92$  years, less than 1:50 –  $54.51 \pm 0.74$ . Comparison of the average level of CP for different vaccination schemes showed a higher level of CP when vaccinated according to the scheme after 14 days,  $7.7 \pm 0.2$  IU, while with the vaccination scheme after 21 days, this figure was  $6.6 \pm 0.2$  IU. Vaccination tolerance was good in all vaccinated people.

**Conclusions.** The analysis showed that the peptide vaccine against COVID-19, developed by the State Scientific Center for Virology and Biotechnology “Vector” of Rospotrebnadzor, showed good tolerability and immunogenicity. It was established that immunological effectiveness is higher in females and is characterized by an inverse relationship with age.

**Keywords:** coronavirus, vaccination, immunological effectiveness, EpiVacCorona

### Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала вызовом системам здравоохранения по всему миру, которые направили свои силы не только на разработку эффективных лекарственных средств, но и на создание вакцин для профилактики этой инфекции. Разработка и производство эффективной вакцины - наилучший из возможных способов снизить бремя и распространение заболевания. Во время пандемии COVID-19 многие крупные фармацевтические и биотехнологические компании потратили огромное количество времени и финансов на попытки взять под контроль COVID-19 и снизить частоту летальных исходов. «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V») стал первой в мире вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, разработанный в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи [10]. Неудивительно, что в 2023 Нобелевская премия по физиологии или медицине была присуждена Каталин Карико и Дрю Вайсман за создание технологий, которые позволили разработать мРНК вакцины против COVID-19 [11].

Вакцины против COVID-19 разрабатывались в условиях быстрого распространения инфекции и появления мутантных штаммов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) было создано более 382 кандидатные вакцины [14]. Клиническую разработку прошли 183 вакцин, доклиническую проходят – 199 [14]. Более 50 кандидатных вакцин использовали в многоцентровых клинических испытаниях с участием здоровых добровольцев старше 18 лет. С целью экстренного применения более 39 вакцин получили разрешение к использованию от национальных регуляторных органов в различных странах [14]. По данным ВОЗ утвержденные на сегодняшний день вакцины против COVID-19, продолжают обеспечивать защиту от тяжелой формы заболевания. Стратегическая консультативная группа ВОЗ по иммунизации (СКГИ) в ноябре 2023 г. обновила рекомендации относительно вакцинации против COVID-19, в которые внесена рекомендация о необходимости проведения ревакцинации каждые 6-12 мес. (в зависимости от статуса вакцинации, данных анамнеза и возраста)[14].

В России для специфической профилактики для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 у лиц старше 18 лет зарегистрировано несколько вакцин, в том числе вакцина на основе пептидных антигенов. Пептидная вакцина содержит композицию химически синтезированных пептидных иммуногенов S-белка коронавируса SARS-CoV-2,

конъюгированных с белком-носителем. Установлено, что применение данной вакцины, при участии добровольцев 18–60 лет, является безопасным и эффективным, а сама вакцина имеет низкую реактогенность [1]. В результате доклинического исследования выявлена дозозависимая иммуногенность, ускорение элиминации вируса и предотвращение развития пневмонии у животных [2].

С момента использования вакцинации в качестве одного из основных инструментов профилактики тяжелого течения COVID-19 вызванного SARS-CoV-2 во всем мире отмечено не только снижение тяжести, но и количества летальных исходов [13]. Не менее важным аспектом проведения вакцинации является доказанная ее эффективность в снижении частоты возникновения и длительности течения постковидного синдрома [6].

Цель исследования – оценка иммунологической эффективности вакцинопрофилактики коронавирусной инфекции COVID-19 пептидной вакциной «ЭпиВакКорона».

## Методика

В ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора за период с 12 декабря 2020 г. по 15 мая 2021 г. была проведена вакцинация 1736 человек пептидной вакциной против COVID-19, разработанной ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора», «ЭпиВакКорона» (регистрационный номер ЛП-006504). Расширенное катamnестическое наблюдение было проведено для 807 вакцинируемых, прошедших полный курс вакцинации и являющихся сотрудниками Роспотребнадзора и подведомственных учреждений (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора – 174 человека, ФКУЗ «Противочумный Центр» Роспотребнадзора – 13, ФБУН ГНЦ ПМБ – 150, территориальные отделы Роспотребнадзора по городу Москве – 470 вакцинируемых). Согласно инструкции к препарату, вакцина представляет собой химически синтезированные пептидные антигены белка 3 вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминий-содержащем адьюванте (алюминия гидроксиде). Вакцинация проводилась двукратно с интервалами от 14 до 21 дня. При вакцинации во ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора у 566 человек интервал между первой и второй дозой вакцины составил 14 дней, у остальных – 21 день [8].

Всем прививаемым перед вакцинацией проводилось обследование методом ПЦР на наличие вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале, полученном из верхних дыхательных путей (мазок из зева и носа), а также определение наличия постинфекционных антител к вирусу. Исследование антител проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgG антител к нуклеокапсидному белку на тест-системе «ArchitectSARS-CoV-2 IgG» («Abbott Diagnostics», США); а также исследование методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на тест-системе Access SARS-CoV-2 IgG (производитель «Beckman Coulter») с определением Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgG нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену (RBD) белка S1 и Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgM на тест-системе «ArchitectSARSCoV-2 IgM» («Abbott Diagnostics», США). Перед вакцинацией все прививаемые были осмотрены врачом.

После завершения курса вакцинации на 45 день от даты введения первой дозы проводилось исследование методом иммуноферментного анализа (ИФА) на тест-системе SARS-CoV-2-IgG-Вектор (производитель ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора) на наличие поствакцинальных антител с определением коэффициента позитивности (КП) и титра. Анализ иммунологической эффективности вакцинации осуществлялся по оценке уровня КП и считался положительным при результате более 1,2 ЕД.

У вакцинированных также проводилась оценка клинических данных, включая наличие жалоб или нарушений здоровья в поствакцинальном периоде, заболевание коронавирусной инфекцией после вакцинации по специально разработанному опроснику. Полностью заполнили все позиции опросника 516 вакцинируемых. Все наблюдаемые получили полный курс вакцинации – 2 дозы вакцины и до начала вакцинации подписали добровольное информированное согласие на проведение вакцинации.

Соотношение полов среди вакцинируемых составило: мужчины 746 человек (43%), женщины 990 человек (57%). Распределение прививаемых по возрасту было следующим: до 30 лет 157 человек (9,0%), от 30 до 49 лет – 548 (31,6%), от 50 до 64 лет – 602 (34,7%), от 65 до 79 лет – 366 (21,1%), старше 80 лет – 63 вакцинируемых (3,6%).

Статистический анализ проводился с использованием Statistica 10.0. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При описании качественных данных использовали частоты и доли (в %) в каждой выборке. Для сравнения средних количественных значений использовали: двух групп – непарный t-критерий Стьюдента, а при сравнении трех и более подгрупп – однофакторный дисперсионный анализ. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Оценка иммунологической эффективности вакцинации была проведена у лиц разного пола и возраста. Установлено, что иммунологическая эффективность вакцинации выше у женщин – в среднем КП составил  $7,4 \pm 0,2$  ЕД, в то время как у мужчин –  $6,3 \pm 0,2$  ЕД.

Выявлены возрастные особенности иммунологической эффективности вакцинации. Установлено, что значение среднего КП имело обратную пропорциональную зависимость от возраста (величина достоверности аппроксимации значимая) (рис. 1). При этом достоверны различия удалось определить в возрастных категориях от 18 до 30 лет, от 30 до 49 лет, от 50 до 64 лет, старше 65 лет. Достоверных различий между возрастными группами старше 65 лет не установлено.

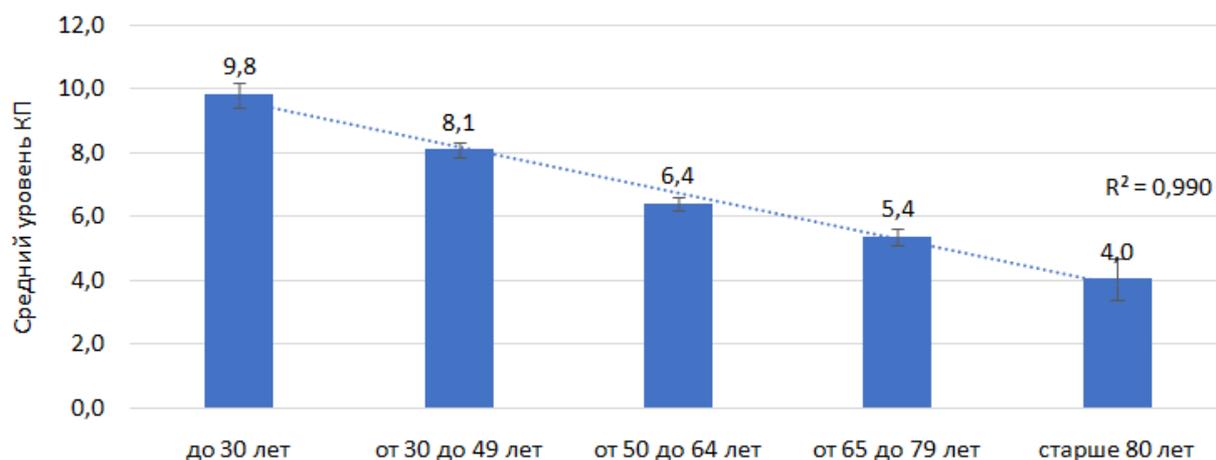


Рис. 1. Уровень коэффициента позитивности (КП) в разных возрастных группах. R2 -коэффициент детерминации

При выявлении возрастных особенностей при учете гендерного признака определено, что среднее значение КП в группе старше 30 лет у мужчин достоверно ниже, чем у женщин (рис. 2). Наиболее выражен данное явление было у лиц старше 65 лет.

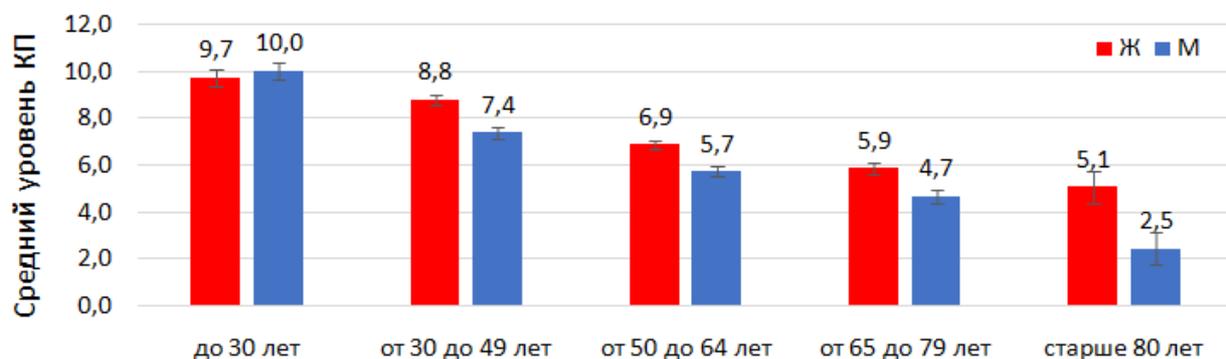


Рис. 2. Уровень коэффициента позитивности (КП) в разных возрастных группах в зависимости от пола вакцинируемого. Ж – женщины, М – мужчин

При оценке уровня титров поствакцинальных антител установлено, что более высокий титр характерен для молодого возраста (табл.1).

Таблица 1. Средний возраст пациентов с различными титрами поствакцинальных антител

Титр	Средний возраст (M±SD)
1:200	45,81±1,05
1:100	48,45±0,6
1:50	52,66±0,92
Менее 1:50	54,51±0,74

Иммунологическая эффективность вакцинации в разных возрастных группах при схемах вакцинации через 14 дней (n=566) и 21 день (n=1170) по частоте вакцинируемых с КП менее 1,2 в каждой возрастной группе достоверно не отличалась (табл. 2).

Таблица 2. Иммунологическая эффективность вакцинации в зависимости от временного интервала при проведении вакцинации

Возрастные группы	Схема вакцинации через 14 дней (n=566)		Схема вакцинации через 21 день (n=1170)	
	КП менее 1,2	Всего человек в возрастной группе	КП менее 1,2	Всего человек в возрастной группе
до 30 лет	4 (5%)	80	7 (12,3%)	57
от 30 до 49 лет	16 (9%)	178	51 (13,8%)	370
от 50 до 64 лет	45 (20,8%)	216	80 (20,7%)	386
от 65 до 79 лет	27 (32,1%)	84	81 (28,7%)	282
старше 80 лет	2 (25%)	8	22 (29,3%)	75
Всего	94 (16,6%)	566	241(20,6%)	1170

Примечание: % рассчитан исходя из количества человек в данной возрастной группе

При оценке интервала между введениями вакцины установлено, что более высокий уровень КП был достигнут при вакцинации по схеме через 14 дней  $7,7\pm 0,2$  ЕД, наравне с этим, при схеме вакцинации через 21 день данный показатель составил  $6,6\pm 0,2$  ЕД.

Переносимость вакцинации у всех вакцинируемых оценена как хорошая. При анализе частоты и спектра развития поствакцинальных реакций среди вакцинируемых, на основе данных опросника в поствакцинальном периоде установлено, что серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было (табл. 3). Наиболее частой жалобой вакцинируемых была болезненность в месте введения вакцины (53,9% привитых). Длительность сохранения болезненности не превышала 3 суток (табл. 3).

Таблица 3. Поствакцинальные реакции

Жалобы и симптомы в поствакцинальном периоде у вакцинируемых	Абс.	%
Общие вакцинальные реакции		
Повышение температуры до 37-37,5 С0	33	6,4
Повышение температуры тела более 37,5 С0	8	1,6
Слабость, сонливость	10	1,9
Местные вакцинальные реакции		
Болезненность в месте введения вакцины	278	53,9
Появление отека в месте введения вакцины	5	1,0
Всего	334	64,7

## Обсуждение результатов исследования

Полученные данные о более высокой иммунологической эффективности вакцинации у женщин – среднее КП  $7,4\pm 0,2$  ЕД, в то время как у мужчин –  $6,3\pm 0,2$  ЕД, возможно, связаны с особенностью гормонального фона. Женские половые гормоны (эстроген и прогестерон), и мужские половые

гормоны (тестостерон), а также другие андрогены, модулируют широкий спектр биологических процессов, включая различные аспекты функционирования иммунной системы. В ряде доклинических и клинических исследований показан противовоспалительный эффект тестостерона, который может способствовать ослаблению иммунного ответа на инфекцию и вакцинацию у мужчин [9]. Определено, что 5-липоксигеназа (5-LO) является ключевым ферментом, участвующим в синтезе лейкотриенов, которые являются провоспалительными медиаторами. Установлено, что моноциты у женщин образуют больше (в 1,8 раза) 5-LO, чем у мужчин. При этом стимуляция метаболитом тестостерона 5- $\alpha$ -дигидротестостероном (DHT) (10 нМ) в женском организме приводит к подавлению синтеза 5-LO, а у мужчин подавляет продукцию TNF- $\alpha$ , и IL-6. Тестостерон у мужчин также способен ослаблять IFN- $\gamma$ -индуцированный цитокиновый ответ. В то время как введение физиологических уровней тестостерона ( $2 \times 10^{-7}$  до  $2 \times 10^{-9}$  моль/л) лицам женского пола приводил к повышению уровня моноцитов, продуцирующих IL-12 и IL-1 $\beta$  (провоспалительных цитокинов) [9].

Согласно данным генетики – женщины, в отличие от подавляющего большинства мужчин, имеют гены, модулирующие выработку высокого уровня экспрессии CD4 Т-клетках, что свидетельствует об усиленном адаптивном иммунном ответе. Генетической особенностью мужского пола являются гены, отвечающие за высокую экспрессию миелоидных клеток (кластеры моноцитов/макрофагов и нейтрофилов/базофилов), что свидетельствует о силе врожденного иммунитета (фагоцитоз) [3].

Выявленные изменения среднего КП обратно пропорциональные возрасту могут быть объяснены возрастными изменениями иммунной системы. У лиц старше 60-65 лет происходит «реконструкция» иммунной системы за счет уменьшения наивных клеток и увеличения дисфункциональных клеток памяти, возникает инволюция лимфоидных органов что приводит к большей восприимчивости к инфекционным заболеваниям и снижению реакции на вакцинацию [4]. Так, низкий иммунный ответ ассоциирован с ограниченным разнообразием репертуара TCR в сочетании с повышенной олигоклональной экспансией стареющих Т-клеток. Наличие хроническое воспаления, обусловлено как хроническим повреждением тканей, индуцируемого самореактивными Т-клетками, так и провоспалительным старением соматических клеток. У пожилых лиц также усилена генерация поликлональных Treg клеток в состарившемся, атрофированном тимусе и накопление Treg в состарившихся периферических вторичных лимфоидных органах. Все это может приводить к значительным нарушениям противoinфекционного иммунного ответа [12]. О подобных возрастных и гендерных различиях иммунологической эффективности вакцинации сообщалось в ряде исследований [4, 5, 8].

Переносимость вакцинации в нашем исследовании у всех вакцинируемых была хорошей. В литературе сообщается о ряде местных и общих побочных реакций на различные вакцины COVID-19. В проведенных исследованиях по применению «ЭпиВакКорона» сообщено о легких симптомах реактогенности, продолжительность которых составила несколько дней. Наши результаты согласуются с предыдущими исследованиями, которые показали, что ряд вакцин COVID-19 в целом безопасны и эффективны [1, 2, 14].

## Выводы

1. Пептидная вакцина против COVID-19, разработанная ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора», показала хорошую переносимость и иммуногенность, которая выше у лиц женского пола и характеризуется обратно пропорциональной зависимостью от возраста.
2. Схемы вакцинации второй дозой вакцины через 14 и 21 день являются сопоставимыми по иммунологической эффективности во всех возрастных группах.

## Литература (references)

1. Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П. др. Простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «ЭпиВакКорона» для профилактики COVID-19 на добровольцах в возрасте 18-60 лет (фаза I-II) // Инфекция и иммунитет. – 2021. – №11(2). – С. 283-296. [Ryzhikov A.B., Ryzhikov E.A., Bogryantseva M.P. i dr. *Infectia i immunitet*. Infection and immunity. – 2021. – N11(2). – P. 283-296. (in Russian)]

2. Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П. и др. Иммуногенные и протективные свойства пептидной вакцины против SARS-CoV-2 // Вестник РАМН. – 2021. – №76(1). – С. 5-19. [Ryzhikov A.B., Ryzhikov E.A., Bogryantseva M.P. et al. *Vestnik RAMN*. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2021. – V.76, N1. – P. 5-19. (in Russian)]
3. Bongen E., Lucian H., Khatri A. et al. Sex Differences in the Blood Transcriptome Identify Robust Changes in Immune Cell Proportions with Aging and Influenza Infection // *Cell Reports*. – 2019. – V.29, N7. – P. 1961-1973.
4. Ciabattini A., Nardini C., Santoro F. et al. Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging // *Semin Immunology*. – 2018. – N40. – P. 83-94.
5. Fink A.L., Engle K., Ursin R.L. et al. Biological sex affects vaccine efficacy and protection against influenza in mice // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2018. – V.115, N49. – P. 12477-12482.
6. Herman B., Wong MC, Viwattanakulvanid P. Vaccination status, favipiravir, and micronutrient supplementation roles in post-COVID symptoms: A longitudinal study // *PLoS One*. – 2022. – V.17, N7. – P. e0271385.
7. Instructions for the medical use of the drug "EpiVacCorona vaccine based on peptide antigens for the prevention of COVID-19" – 20.05.2021. URL:[http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=fa7efa73-4f93-4e05-b467-03998160616d&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa7efa73-4f93-4e05-b467-03998160616d&t)
8. Kawasuji H., Morinaga Y., Tani H. et al. Age-Dependent Reduction in Neutralization against Alpha and Beta Variants of BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immunity // *Microbiology Spectrum*. – 2021. – V.9, N3. – P. e0056121.
9. Shepherd R., Cheung A.S., Pang K. et al. Sexual Dimorphism in Innate Immunity: The Role of Sex Hormones and Epigenetics // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – V.21, N11. – P. 604000.
10. The Russian Ministry of Health has registered the world's first vaccine against COVID-19. – 20.05.2021. URL:<https://minzdrav.gov.ru/news/2020/08/11/14657-minzdrav-rossii-zaregistriroual-pervuyu-v-mire-vaktsinu-ot-covid-19>
11. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023. Available at: – 10.01.2024. URL:<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/summary/>
12. Wang W., Thomas R., Oh J., Su D.M. Thymic Aging May Be Associated with COVID-19 Pathophysiology in the Elderly // *Cells*. – 2021. – V.10, N1. – P. 628.
13. Weir C., Sung-In Jang H., Fernando S.L. The role of lymphocyte transformation tests (LTT) in suspected severe delayed hypersensitivity reactions following COVID-19 vaccination // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2023. – V.19, N1. – P. 2182527.
14. WHO. COVID-19 advice for the public: Getting vaccinated. 20.12.2023. URL:<https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice> (in Russian)

### Информация об авторах

*Горелов Александр Васильевич* – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; профессор кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: [gorelov@cmd.su](mailto:gorelov@cmd.su)

*Плоскирева Антонина Александровна* – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по клинической работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: [mailto:ludamed16@mail.ru](mailto:mailto:ludamed16@mail.ru)

*Музыка Анна Драгиевна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: [zdk@pcr.ru](mailto:zdk@pcr.ru)

*Понежева Жанна Бетовна* – доктор медицинских наук, заведующая клиническим отделом инфекционной патологии, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: [nikolitch-anna@yandex.ru](mailto:nikolitch-anna@yandex.ru)

*Углева Светлана Викторовна* – доктор медицинских наук, руководитель научно-аналитического отдела ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: [ugleva@cmd.su](mailto:ugleva@cmd.su)

*Погорелова Ольга Олеговна* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, <http://orcid.org/0000-0002-3346-1132> E-mail: [rogorelova@cmd.su](mailto:rogorelova@cmd.su)

*Омарова Хадиджат Гаджиевна* – кандидат медицинских наук, руководитель отдела клинических исследований ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: [omarova@cmd.su](mailto:omarova@cmd.su)

*Николаева Светлана Викторовна* – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: dissovet@pcr.ru

*Усенко Денис Валериевич* – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: ucheba@pcr.ru

*Марьин Герман Геннадьевич* – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры эпидемиологии инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». E-mail: programn@gmail.com

*Медведева Евгения Александровна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО РУМ. E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.02.2024

Принята к печати 15.03.2024